

La difficulté diagnostique en cas d'intoxication par des agents environnementaux naturels

L'if, un conifère ornemental parfois fatal

Thierry Bonjour^a, médecin diplômé; Vincent Varlet^b, PHD; Marc Augsburger^b, PhD;
Dr méd. Jean-Luc Pagani^a, MER; Dr méd. Olivier Pantet^a

^a Service de médecine intensive adulte, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

^b Centre universitaire romand de médecine légale, Lausanne



Description du cas

Anamnèse

Un jeune patient de 20 ans, sans antécédent médico-chirurgical, est admis dans un centre hospitalier universitaire après avoir été retrouvé en arrêt cardio-circulatoire à son domicile. Après avoir entendu une respiration bruyante dans la salle de bain, sans obtenir de réponse, un proche du patient fait appel aux secours qui arrivent sur site 30 minutes après la constatation du problème. Ils débutent alors une réanimation cardio-pulmonaire et procèdent à une intubation oro-trachéale. Le premier rythme objectivé est une asystolie et le patient est transféré à l'hôpital sous massage cardiaque externe. L'hétéro-anamnèse ne permet pas de retrouver d'explication à l'arrêt cardiaque.

Résultats

Le bilan biologique réalisé à l'admission est sans particularité hormis la présence d'une polyglobulie et d'une insuffisance rénale aiguë s'inscrivant toute deux dans un contexte de déshydratation ainsi que d'une perturbation modérée des enzymes hépatiques (leucocytes 15,8 G/l, hémoglobine 178 g/l, thrombocytes 149 G/l, sodium 142 mmol/l, potassium 4,7 mmol/l, créatinine 170 µmol/l, urée 5,6 mmol/l, CK 269 U/l, CK-MB 259 U/l, ASAT 765 U/l, ALAT 581 U/l). La gazométrie initiale révèle une acidose mixte sévère associée à une hypoxémie et à une hyperlactatémie (pH 6,61, PaCO₂ 153 mm Hg, bicarbonate 14,3 mmol/l, PaO₂ 30 mm Hg, lactate 19 mmol/l). En l'absence de retour à une circulation spontanée et bien que la période de «no-flow» soit difficile à préciser (respiration présente jusqu'à peu de temps avant l'arrivée des secours), il est mis sous assistance cardio-circulatoire externe veino-artérielle (ECMO) par voie fémoro-fémorale. Le CT-scan effectué après la mise en place de l'assistance circulatoire met en évidence un œdème cérébral diffus comprimant le mésencéphale ainsi qu'à l'étage thoracique, des condensations alvéolaires diffuses. L'évolution est rapidement défavorable et un diagnostic de mort cérébrale est posé 24 heures après l'admission.



Thierry Bonjour

En l'absence de piste concernant l'étiologie de cet arrêt cardio-circulatoire, un large éventail de toxiques (salicylate, éthanol, paracétamol, amphétamines, méthamphétamines, barbituriques, benzodiazépines, buprénorphine, cannabis, cocaïne, méthadone, opiacés, LSD, phencyclidine, antidépresseurs tricycliques) sont recherchés, tant au niveau urinaire que plasmatique. Ce bilan s'avère entièrement négatif. Une autopsie médico-légale est demandée.

Diagnostic

Ce n'est que plusieurs semaines plus tard que nous parvenons, avec l'aide de nos collègues de l'unité de toxicologie et chimie forensique du centre universitaire romand de médecine légale (CURML) à comprendre le facteur précipitant de toute cette histoire. En effet, des analyses qualitatives réalisées par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) sur des échantillons d'urine ont mis en évidence la présence de 3,5-diméthoxyphénol (3,5-DMP), aglycone volatil de la taxicatine, glycoside de l'if. Ceci est confirmé par des analyses quantitatives réalisées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) par le laboratoire LAT LUMTOX (Lyon, France) qui met en évidence dans les urines la présence de paclitaxel (0,90 µg/l), de céphalomannine (1,69 µg/l) et de baccatine III (7,96 µg/l). Les mêmes analyses réalisées sur un prélèvement sanguin montrent uniquement la présence de baccatine III. Ces résultats sont indicateurs d'une ingestion d'if avant le décès.

Discussion

Les empoisonnements par l'if

L'if (*Taxus baccata*, fig. 1) est un conifère ornemental très répandu en Europe occidentale et sa toxicité est connue depuis plus de deux millénaires. Le premier cas décrit concerne l'empoisonnement volontaire de Catuvolcus, roi des Eburones à l'aide d'une mixture à base d'if. Plus tard, les Celtes avaient pour coutume d'enduire le bout de leurs flèches d'un enduit à base de la même substance



Figure: La toxicité de l'if est causée par les taxines présentes dans toutes les parties de la plante hormis la pulpe de la baie (© Xtrex | Dreamstime.com).

[1]. Bien que cette espèce soit très répandue, les cas d'intoxication chez l'humain sont rares, la majorité des cas survenant chez les animaux et notamment le bétail. Les différentes espèces n'ont d'ailleurs pas toutes la même susceptibilité aux composants toxiques de cette plante. Le cheval semble être l'espèce la plus susceptible devant les vaches, les chèvres et les ovins. Le cerf sauvage pourrait quant à lui consommer l'if sans risque majeur grâce à un effet protecteur de ses sécrétions digestives [2]. La toxicité de l'if est causée par les taxines présentes dans toutes les parties de la plante hormis la pulpe de la baie dont l'ingestion ne cause que des symptômes mineurs tels que nausées, vomissements ou réactions cutanées [3]. Ces substances restent détectables une fois les différentes parties de la plante séchées et il semble que leur concentration maximale soit atteinte durant la période hivernale [1].

Mécanisme de toxicité

La toxicité de l'if est principalement médiée par deux alcaloïdes distincts: la taxine A ($C_{35}H_{47}NO_{10}$) et la taxine B ($C_{33}H_{45}NO_8$) et leur dérivés. Parmi ceux-ci, citons le paclitaxel, dérivé de la taxine A, qui est fréquemment utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancers. Ce composé présente un effet anti-mitotique par une action ciblée sur les micro-tubules [5]. La taxine B est reconnue comme l'agent toxique principal. Notons toutefois que lors d'essais cliniques de phase I et II, l'administration à haute concentration de paclitaxel a entraîné des effets secondaires similaires aux premiers symptômes d'une intoxication à la taxine B suggérant un mécanisme d'action relativement proche. Il semble par contre, qu'à faible concentration, le paclitaxel soit dépourvu d'effet cardio-vasculaire [1]. La taxine B exerce

des effets inotrope et dromotrope négatifs sur le muscle cardiaque. Ces effets mettent en jeu deux types de canaux trans-membranaires: les canaux calciques et les canaux potassiques. Le blocage de ces deux catégories de canaux par la taxine B se traduit par une augmentation de la concentration intra-cytoplasmique de calcium. Ces propriétés ressemblent à celles des anti-arythmiques de classe I et IV (lidocaïne, quinidine, vérapamil) [6].

La dose létale pour un adulte est reportée comme équivalente à 50 g d'aiguilles d'if, ce qui correspond à 250 mg d'alcaloïde taxinique ou approximativement 3 mg de taxine par kilogramme de poids corporel. A noter qu'une étude portant sur huit cas d'intoxication a démontré que l'ingestion d'épines émincées ou hachées résultait en une concentration sanguine de produits de dégradation des taxines cinq fois plus élevée que dans le cas d'ingestion d'épines intactes [5]. Au contraire, la réalisation de concoctions à base d'épines réduit la toxicité en raison d'une instabilité de l'extrait notamment en milieu alcalin [4].

Effets cliniques

L'ingestion cause dans un premier temps des symptômes généraux tels que: malaise, nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, convulsions ainsi qu'une mydriase. Ceux-ci sont suivis de symptômes et de signes directement liés à l'effet cardio-toxique des alcaloïdes taxiniques. Le blocage des canaux sodiques produit un élargissement du complexe QRS et des arythmies ventriculaires (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire). Le blocage des canaux calciques induit une bradycardie, un blocage de la conduction atrio-ventriculaire, une diminution de la contractilité myocardique ainsi qu'une hypotension artérielle [4]. Ces effets combinés aboutissent fréquemment à un arrêt cardio-circulatoire. L'examen post-mortem montre habituellement une atteinte peu spécifique (dilatation des cavités cardiaques, congestion pulmonaire, congestion hépatique, congestion rénale, œdème cérébral) [5] mais peu orienter le diagnostic si des aiguilles sont retrouvées à l'examen externe ou dans le tractus digestif [7].

Diagnostic

Comme toute intoxication, le diagnostic repose en grande partie sur l'anamnèse avec le patient ou ses proches. La présence d'aiguilles peut orienter le diagnostic. La présence à l'électrocardiogramme de trouble de la conduction atrio-ventriculaire, d'un élargissement du complexe QRS, d'un allongement de l'intervalle QT ou encore d'ondes T larges et pointues peut faire évoquer le diagnostic.

Correspondance:
Thierry Bonjour,
médecin diplômé
Centre hospitalier univer-
sitaire vaudois
Département des services
de chirurgie et d'anesthésio-
logie
Route du Bugnon
CH-1001 Lausanne
thierry.bonjour[at]chuv.ch

La taxine B, composant le plus toxique, est instable et donc difficile à identifier. En revanche, la mise en évidence du 3,5-DMP (aglycone de la taxicatine, glycoside présent dans l'if) par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) permet un premier diagnostic [7, 9]. Par la suite, un dosage des alcaloïdes spécifiques de l'if (paclitaxel, céphalomantine, baccatine III) peut être réalisé, notamment par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem afin d'objectiver sans équivoque la présence de taxines de l'if.

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique. La prise en charge repose essentiellement sur un traitement symptomatique et sur un soutien d'organes. L'administration de charbon actif peut diminuer l'absorption gastrique en cas de présentation précoce. La survenue

d'arythmie nécessite la mise en route d'un traitement anti-arythmique voire la mise en place d'une stimulation électrique externe ou interne en cas de bradyarythmie. Un traitement inotrope doit être instauré en cas de signe d'insuffisance cardiaque aiguë avec dysfonction systolique. Ces interventions sont malheureusement souvent insuffisantes dans le contexte d'une intoxication par *taxus baccata*. En cas d'arrêt cardiaque, plusieurs cas publiés dans la littérature [6, 8] rapportent une survie malgré un arrêt cardiaque prolongé et doivent faire évoquer, dans la mesure du possible, l'utilisation de moyens de réanimation avancés tels que l'assistance cardio-circulatoire extra-corporelle (ECMO). La fonction cardiaque se normalise une fois les toxines éliminées [4]. Une digoxinémie élevée a été mise en évidence par plusieurs auteurs et résulte probablement d'une réaction croisée entre les anti-corps développés pour cibler la digoxine et les alcaloïdes de *taxus baccata* [3]. Ceci suggère un possible bénéfice lié à l'administration d'anticorps anti-digoxine. A noter que ceci ne repose que sur un faible niveau d'évidence. Certains auteurs ont décrit une correction rapide mais transitoire des modifications électro-cardiographiques après administration d'un tel traitement. Le caractère transitoire de l'effet pose la question de l'utilité d'une administration répétée. Au vu de son haut poids moléculaire et de sa faible solubilité, la taxine B ne peut être éliminée par hémodialyse. Celle-ci doit toutefois être utilisée en cas de désordre métabolique majeur [6].

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.03417>.

L'essentiel pour la pratique

- Ce cas montre la difficulté diagnostique en cas d'intoxication par des agents environnementaux naturels.
- Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique, la suspicion d'une intoxication par *taxus baccata* doit faire évoquer des traitements particuliers tels que l'administration d'anticorps anti-digoxine et la mise en route d'une assistance circulatoire extra-corporelle.
- Une durée prolongée de réanimation ne devrait pas être un obstacle à la mise en place d'un tel dispositif, en l'absence bien sûr d'une période prolongée entre la survenue de l'arrêt cardio-circulatoire et les premières mesures de réanimation.
- Ce dernier élément semble être le facteur déterminant dans l'évolution défavorable du cas que nous rapportons.